

Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

Dificuldades do diagnóstico e tratamento da Doença de Wilson

DISSERTAÇÃO
ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Vânia Filipa Ferreira Fernandes

Orientadora
Dr.^a Marina Magalhães

Porto 2016

Vânia Filipa Ferreira Fernandes

Número de aluna:200904698

Vania-fernandes@live.com.pt

Dificuldades do diagnóstico e tratamento da Doença de Wilson

Dissertação de Candidatura ao grau de
Mestre em Medicina submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade
do Porto

Orientadora: Dr.^a Marina Magalhães

Categoria: Assistente Hospitalar

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar da Universidade do Porto, Rua de
Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Marina Magalhães, agradeço o incentivo, a disponibilidade e a ajuda.

LISTA DE ABREVIATURAS

Anéis de K-L: Anéis de Kayser-Fleischer

ATOX1: *Chaperon* que se liga ao cobre

ATPase: Adenosinatrifosfatase

ATP7A: Enzima transportadora de cobre do enterócito

ATP7B: Enzima transportadora de cobre do hepatócito

CCS: *Chaperon* que transfere o cobre para SOD1

DNA: Acido desoxirribonucleico

DW: Doença de Wilson

INR: Índice internacional normalizado

IPSC: Células estaminais pluripotentes induzidas

LCR: Líquido Cefalorraquidiano

RMN: Ressonância Magnética

SNC: Sistema Nervoso Central

SOD1: Superoxidase desmutase

TC: Tomografia Computorizada

XIAP: *X-linked inhibitor of apoptosis*

ÍNDICE

Agradecimentos.....	3
Lista de Abreviaturas	4
Índice de Tabelas	6
Índice de Imagens	7
Resumo	8
Abstract	9
Introdução.....	10
Metodologia	12
Patogénese	13
Apresentação Clínica.....	15
Hepática	15
Neurológica	15
Psiquiátrica.....	16
Anéis de Kayser-Fleischer	16
Outras Manifestações.....	17
Diagnóstico.....	18
Anéis de Kayser-Fleischer	19
Ceruloplasmina sérica	20
Cobre livre sérico.....	21
Excreção urinária de cobre	21
Biópsia hepática	22
Neuroimagiologia.....	23
Teste genético	24
Screening familiar	24
Tratamento	25
Dieta.....	25
Penicilamina	25
Trientine	26
Zinco	26
Tetratiomolibdato	27
Transplante Hepático.....	27
Follow-up	28
Dificuldades no diagnóstico da Doença de Wilson.....	29
Dificuldades no tratamento	30
Prognóstico.....	32
Conclusão.....	33
Bibliografia.....	34

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I.....	18
Tabela II.....	19

ÍNDICE DE IMAGENS

Imagem 1.....	17
Imagem 2.....	24

RESUMO

A doença de Wilson (DW), também conhecida como degeneração hepatolenticular, é uma doença hereditária autossômica recessiva do metabolismo do cobre. Com a diminuição da excreção biliar de cobre, este acumula-se em vários órgãos tais como o fígado, o sistema nervoso central (SNC) e a córnea afetando diversas funções fisiológicas. A mutação no gene ATP7B, que codifica uma enzima transportadora de cobre, é responsável por esta doença. A compreensão dos mecanismos moleculares que causam a deposição de cobre e danos nos órgãos alvo é a chave para o desenvolvimento de abordagens eficazes na gestão da DW.

ABSTRACT

Wilson's disease, also known as hepatolenticular degeneration, is an autosomal recessive inherited disorder resulting from abnormal copper metabolism. With a decreased copper biliary excretion, copper causes an excessive deposition in many organs such as the liver, central nervous system and cornea affecting diverse physiological functions. A mutation in the gene ATP7B encoding the copper transporting protein, is responsible for this disease. A better understanding of the molecular mechanisms causing the aberrant copper deposition and organ damage is the key to developing effective management approaches for Wilson's disease.

INTRODUÇÃO

A doença de Wilson, também designada por degenerescência hepatolenticular, é uma patologia sistêmica, hereditária, com uma transmissão autossômica recessiva. Apresenta uma incidência de aproximadamente 1 em 30000 nados-vivos, em todo o mundo.¹ Os indivíduos afetados apresentam uma acumulação anormal de cobre nos tecidos devido a uma mutação em ambos os alelos do gene ATP7B, que codifica uma proteína envolvida no transporte do cobre.²

Diversos estudos identificaram mais de 500 mutações do gene ATP7B, mas ainda não foi estabelecida uma correlação entre os genótipos e os fenótipos da doença. A perda de função da proteína ATP7B conduz a diferentes graus de redução da excreção biliar de cobre e redução da incorporação deste na ceruloplasmina.³

A acumulação e toxicidade do cobre ocorre primariamente no fígado, e secundariamente noutros órgãos como o cérebro, onde apresenta um tropismo particular para os núcleos da base. O resultado é um espectro variado de manifestações clínicas.⁴ As alterações hepáticas surgem durante a primeira e segunda décadas de vida, variando desde uma ligeira citólise, hepatomegalia, hepatite, insuficiência hepática fulminante ou cirrose com ou sem hipertensão portal.⁵ As alterações neurológicas e psiquiátricas são habitualmente mais tardias (no decorrer da terceira e quarta décadas de vida) e caracterizam-se por alterações do comportamento, défice cognitivo ou sinais neurológicos, que incluem tremor, bradicinesia, instabilidade postural, ataxia, disartria e distonia. Podem surgir ainda outras manifestações como, anemia hemolítica, síndrome renal tubular Fanconi e anormalidades esqueléticas.^{3 6 7}

O diagnóstico precoce implica um elevado nível de suspeita clínica. O diagnóstico é feito com base nos sinais clínicos (quadro clínico não esclarecido de alterações gastroenterológicas ou neurológicas numa criança, adolescente ou adulto jovem), análises bioquímicas (alterações a favor de citólise hepática, deteção de valores baixos de ceruloplasmina sérica e elevação da excreção de cobre na urina), presença de anéis de Kayser-Fleischer, achados histológicos (aumento de depósitos de cobre no fígado). E, por último, a análise genética para famílias em que o gene foi anteriormente identificado, permitindo identificar outros sujeitos potencialmente homozigóticos que podem beneficiar do início do tratamento numa fase ainda assintomática.³

Assim, o conhecimento da sintomatologia é crucial para o diagnóstico diferencial com outras patologias como a doença de Parkinson quando as manifestações são predominantemente neurológicas, ou com hepatite e cirrose quando se trata de uma clínica de lesão hepática, ou quando as alterações da personalidade são confundidas com abuso de substâncias numa apresentação psiquiátrica. Uma minuciosa avaliação clínica associada a uma multiplicidade de meios complementares de diagnóstico torna-se, pois, essencial.⁶

O tratamento da DW tem por objetivo limitar a absorção de cobre e promover a sua excreção. Os fármacos de primeira linha são os quelantes do cobre, como a Penicilamina e o Trientine. Existem outras opções terapêuticas com características distintas como o Tetratiomolibdato ou o Zinco. A Penicilamina apresenta vários efeitos laterais e além do mais, em alguns pacientes com apresentação neurológica da doença, este tratamento induz paradoxalmente um agravamento do quadro clínico. O transplante de fígado está indicado na insuficiência hepática aguda, nos casos de doença hepática avançada e ainda, nos quadros neurológicos que não respondem ao tratamento convencional. O diagnóstico precoce e um adequado tratamento da DW são fundamentais para a completa recuperação.^{3 6}

Os pacientes com DW têm um bom prognóstico, quando são atingidos os objectivos do plano terapêutico. Em contrapartida, nos doentes não tratados a doença revela-se irreversivelmente fatal, assim como naqueles que descontinuem a terapêutica. As *guidelines* recomendam o tratamento durante toda a vida, excetuando os casos tratados com transplante hepático.³

METODOLOGIA

Este trabalho, realizado no âmbito da unidade curricular de "Dissertação/Projeto/Relatório de Estágio" do Mestrado Integrado em Medicina, consiste numa dissertação sobre a doença de Wilson, mais especificamente, sobre as dificuldades do diagnóstico e tratamento desta patologia, numa perspetiva geral e atual. Esta tem como objetivo uma revisão bibliográfica aprofundada, utilizando como base artigos científicos e publicados em revistas científicas de referência. Numa fase inicial, para melhor enquadramento do tema, recorreu-se ao Medscape, Uptodate e alguns livros de texto, referidos na bibliografia. Como motor de pesquisa mais aprofundada foi utilizado o PubMed, usando como palavra-chave "Wilson Disease".

PATOGÉNESE

O cobre (Cu) é um elemento de troca essencial e é um importante cofator para diversas enzimas envolvidas na respiração celular, na oxidação de iões, na formação de pigmentos, na biossíntese de neurotransmissores, na defesa antioxidante e formação de tecido conjuntivo. Este metal requer um controlo delicado para que ocorra a homeostasia.⁸ Esta regulação envolve mecanismos que governam a absorção gastrointestinal, o transporte para o cérebro e a excreção hepática do cobre para o trato biliar. Estas funções são realizadas por um conjunto de ATPases do transporte do cobre, ATP7A e ATP7B. Mutações do gene que codifica a ATP7B causam um fenótipo conhecido por doença de Wilson.⁹

A absorção de cobre ocorre no jejuno proximal e este é transportado pela enzima de transporte ATP7A, atravessando o enterócito até à circulação portal, onde se liga à albumina.¹⁰ Depois, através da proteína de transporte CTR-1, situada nos vasos sinusoidais, o cobre entra no hepatócito. Dentro da célula, o cobre não existe na forma iónica ou livre, liga-se a *metalochaperons*, que são proteínas de baixo peso molecular que transferem o cobre para alvos celulares específicos. Um desses chaperons é o ATOX1, que transfere o cobre para a proteína responsável pela DW, a ATP7B. Outro *chaperon*, CCS, transfere o cobre para a *superóxido desmutase* (SOD1), a principal molécula de defesa contra o stress oxidativo. A maior excreção de cobre ocorre por eliminação biliar, por isso, o fígado desempenha um papel indispensável no metabolismo do cobre, através da regulação desta excreção.^{3 11}

Em condições normais, a proteína ATP7B encontra-se presente no complexo de Golgi, no interior do hepatócito, e é importante para a síntese de holoceruloplasmina. No caso de haver excesso de cobre, a ATP7B move-se pelos canalículos do complexo de Golgi, promovendo a excreção biliar de cobre, e este é o principal mecanismo homeostático de excreção de cobre. Mas com menos afinidade, a excreção de cobre também pode ocorrer por conjugação com a glutatona. Desta forma, o fígado utiliza uma certa quantidade de cobre para as exigências metabólicas, incluindo a síntese e secreção de ceruloplasmina, envolvida no metabolismo dos iões. Em condições normais, o excesso de cobre é secretado através bile, o que não acontece na doença de Wilson.^{3 11}

A mutação ATP7B resulta na diminuição ou ausência de função da ATPase, com défice da síntese de ceruloplasmina e defeito da excreção biliar de cobre. O resultado da acumulação de cobre hepático e extra-hepático leva à toxicidade provocada por este com uma miríade de manifestações clínicas características da DW.³

Sendo o cobre uma molécula pro-oxidante, provoca reações entre radicais livres de oxigénio (stress oxidativo), o que resulta no dano de DNA, lesão mitocondrial e peroxidação lipídica das membranas celulares.⁸ Para além disso, também origina apoptose devido às alterações estruturais das proteínas anti-apoptóticas, reguladoras da apoptose, como *X-linked*

inhibitor of apoptosis (XIAP), e devido à perda do controlo inibitório da caspase-3 que surge com a acumulação de cobre.^{3 12}

Desta forma, na doença de Wilson ocorre primariamente lesão hepática, com morte celular, o que determina a ocorrência de inflamação, evoluindo para fibrose e cirrose até se estabelecer uma insuficiência hepática. A libertação de cobre para a corrente sanguínea acarreta a acumulação e lesão de outros órgãos.³

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O fenótipo da doença de Wilson inclui várias apresentações clínicas, que variam desde estados assintomáticos até doença hepática aguda ou crónica e manifestações neuropsiquiátricas.³

Habitualmente, os indivíduos tornam-se sintomáticos entre os 6 e os 20 anos de idade, período que reflete a incapacidade do fígado excretar o excesso de cobre. Aproximadamente, um terço dos pacientes inicialmente apresenta sintomas hepáticos, um terço sintomatologia neurológica e no outro terço a apresentação é psiquiátrica.¹³

Nos doentes com DW com a forma de apresentação neurológica existe também doença hepática, mas que pode ser assintomática. Ou seja, independentemente da apresentação clínica, algum grau de doença hepática está invariavelmente presente.³

HEPÁTICA

A DW pode manifestar-se por hepatite aguda ou hepatite crónica com maior ou menor grau de agudização.⁶ O episódio de hepatite pode ocorrer com elevação das transaminases séricas, com ou sem icterícia, seguida de remissão espontânea.¹⁴ Frequentemente, a hepatite evolui para hepatite crónica e cirrose quando não tratada.^{6 15}

A hepatite fulminante é a apresentação mais dramática da DW e, surge acompanhada de níveis elevados de bilirrubina sérica, hipoalbuminémia e coagulopatia, encefalopatia hepática, ascite e edema periférico.¹⁶ Na Insuficiência hepática grave pode ocorrer anemia hemolítica, devido à libertação na corrente sanguínea de grande quantidade de cobre resultante da necrose hepatocelular.⁷ O diagnóstico torna-se mais provável quando surge a hemólise associada à hepatopatia.⁶

Nos pacientes que interrompem o tratamento desenvolve-se habitualmente uma falência hepática aguda com rápida deterioração.³

NEUROLÓGICA

A apresentação neurológica da DW manifesta-se habitualmente como uma doença do movimento, nestes doentes os sinais e sintomas neurológicos refletem o envolvimento preferencial pelos gânglios da base (caudado e putamen), mas às vezes, a clínica e os exames de imagem como a TC ou RMN revelam também lesão da ponte, bulbo, tálamo, cerebelo ou áreas subcorticais.^{9 1 17}

As manifestações neurológicas aparecem em torno da segunda década de vida com rigidez e tremor. O tremor, descrito como grosseiro e irregular, ocorre geralmente nos membros superiores, é bilateral e assimétrico, pode surgir no repouso, na postura ou na acção. Outras características incluem parkinsonismo com bradicinésia, distonia (particularmente facial),

disartria e disfagia.¹⁸ Em alguns pacientes, o quadro clínico pode ser confundido com a doença de Parkinson. A DW deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial de qualquer distúrbio de movimento com início nas primeiras décadas de vida.^{1 19}

A distonia caracteriza-se por alterações da postura mantidas resultantes de contrações musculares involuntárias que induzem preferencialmente movimentos de torção ou repetitivos, pode ser focal, segmentar ou generalizada, e pode evoluir para posturas distônicas fixas dos membros, pescoço e tronco.⁶

Os distúrbios do sistema nervoso autónomo incluem a hipotensão ortostática, alterações da sudorese e disfunção intestinal, vesical ou sexual. Também pode ocorrer perda de memória, cefaleias e convulsões, ainda que, a cognição não seja intensamente comprometida.⁶

PSQUIÁTRICA

As alterações psiquiátricas podem aparecer antes dos sinais neurológicos ou hepáticos.³ Em cerca de metade dos pacientes com apresentação neurológica da DW há história de distúrbios do comportamento, que surgem habitualmente 5 anos antes de ser feito o diagnóstico.²⁰ As manifestações psiquiátricas são variadas, podendo em pacientes jovens incluir alterações da personalidade, perda do controlo emocional, depressão, hiperatividade ou desinibição sexual.^{6 21 22}

ANÉIS DE KAYSER-FLEISCHER

Além do cérebro e fígado, o olho é outro local de deposição do cobre, produzindo um sinal patognomónico da doença de Wilson, os anéis de Kayser-Fleischer. Trata-se de um depósito anular, de cor dourada a verde-acastanhada, na membrana de Descemet em torno da córnea. Este é um importante sinal diagnóstico que primeiramente aparece como um crescente superior, depois desenvolve-se inferiormente e por último, torna-se circunferencial. O cobre pode também acumular-se na lente e produzir um sinal denominado cataratas em girassol.^{9 1}

Para a deteção destes anéis, nos estádios precoces da sua formação, é necessário o exame com lâmpada de fenda. Aproximadamente 95% dos pacientes com manifestações neurológicas apresentam anéis de Kayser-Fleischer, comparativamente a 65% dos doentes com apresentação hepática. A terapia com quelantes de cobre causa o desvanecimento e eventual desaparecimento do cobre depositado na córnea, mas isto não tem uma correspondência direta com o desaparecimento dos outros sintomas clínicos.^{9 23}



Figura 1: Anel de Keyser-Fleischer

Fonte: Barbosa ER, Scaff M, Comerlatti LR, Canelas HM. Degeneração hepatolenticular: avaliação crítica dos critérios diagnósticos em 95 casos. Arq Neuropsiquiatr 1985;43:234-242.

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

A hematúria microscópica é um sinal comum da doença de Wilson, podendo haver aumento da excreção urinária de fosfatos, aminoácidos, glicose, cálcio, fósforo, eletrólitos ou uratos, presumivelmente devido ao efeito da toxicidade renal provocada pelo cobre. Mas é raro ocorrer o desenvolvimento total do Síndrome de Fanconi que se caracteriza por ser uma doença dos túbulos renais proximais complexa e rara na qual se observa um distúrbio na reabsorção de glicose, aminoácidos, fosfato, bicarbonato e potássio, além de proteinúria, deficiência na concentração urinária e na acidificação.^{9 6}

Podem também ocorrer manifestações esqueléticas na DW, incluindo osteoporose e raquitismo, e estas talvez estejam relacionadas com a perda renal de cálcio e fósforo.⁹ Outras manifestações como o atraso da puberdade e a amenorreia podem surgir como consequência da doença hepática.⁹

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce e o tratamento imediato da doença de Wilson são muito importantes para que se consiga alcançar uma completa recuperação, de outra forma, esta doença será fatal.^{24 25} Assim, deve-se considerar como uma hipótese a despistar na presença de uma apresentação hepática e neurológica inespecífica.^{3 26}

O grupo de trabalho do 8º Encontro Internacional da Doença de Wilson, em Leipzig em 2001, propôs um score para o diagnóstico com uma boa precisão. Com um score superior a 4, o diagnóstico pode ser feito com razoável exatidão.³

Tabela I – Score desenvolvido no 8º Encontro Internacional da Doença de Wilson, Leipzig 2001

Sintomas	
Anéis de kayser-fleischer	
Presentes	2
Ausentes	0
Sintomas Neurológicos ou Imagem típica na RM	
Graves	2
Moderados	1
Ausentes	0
Ceruloplasmina Sérica	
Normal (>0,2 g/L)	0
0,1-0,2 g/L	1
<0,1 g/L	2
Anemia Hemolítica (Coombs negativo)	
Presente	1
Ausente	0
Exames Laboratoriais	
Cobre no Fígado (na ausência de Colestase)	
>5x valor normal (>4 µmol/g)	2
0,8-4 µmol/g	1
Normal (<0,8 µmol/g)	-1
Grânulos Rodamina Positivos*	1
Cobre Urinário (na ausência de Hepatite aguda)	
Normal	0
1-2x acima do valor normal	1
>2x acima do valor normal	2
Normal, mas >5x normal depois de Penicilamina	2
Mutação	
Detetada nos dois cromossomas	4
Detetada em um cromossoma	1
Não detetada	0

Score Total

• 4 ou mais	Diagnóstico estabelecido
• 3	Diagnóstico possível, necessidade
• 2 ou menos	Diagnóstico pouco provável

*Se não estiver disponível a quantificação de cobre no fígado

Adaptado de Patil M. et al. A review and Current Perspective on Wilson Disease. Journal of Clinical and experimental Hepatology. December 2013; Vol.3, No.4, 321-336

A seguinte tabela mostra os testes de rotina que são feitos para o diagnóstico da doença de Wilson.³

Tabela II – Testes de Rotina para o diagnóstico de Doença de Wilson

Teste	Achados típicos	Falsos Negativos	Falsos Positivos
Ceruloplasmina sérica	< 50% do valor normal	Normais em pacientes: -Inflamação hepática -Gravidez -Terapia hormonal com estrogénios	- S. de malabsorção; - Aceruloplasminemia; - Heterozigóticos
Excreção urinária de cobre em 24h	>100 mcg/24h >40 mcg/24h crianças	Colheita incorreta	Necrose hepatocelular; Coletase; Contaminação
Cobre livre sérico	>200 mcg/L		
Cobre hepático	>250 mcg/g de tecido seco	Variação regional em pacientes com doença ativa ou nódulos de regeneração	Síndromes colestáticas
Anéis de Kayser-Fleischer	Presentes	>50% dos doentes com doença hepática; Irmãos assintomáticos	Cirrose Biliar primária

Adaptado de Patil M. et al. A review and Current Perspective on Wilson Disease. Journal of Clinical and experimental Hepatology. December 2013; Vol.3, No.4, 321-336

ANÉIS DE KAYSER-FLEISCHER

Este sinal patognomónico da doença de Wilson só pode ser definitivamente diagnosticado por um oftalmologista, utilizando uma lâmpada de fenda. Raramente são identificados anéis de K-F na ausência de DW.²⁵ Os anéis de K-F são encontrados em cerca de 98 a 99% dos pacientes com manifestações neurológicas e psiquiátricas. Comparativamente, são encontrados em apenas cerca de 30 a 50% dos pacientes diagnosticados em estadios hepáticos ou pré-sintomáticos. Por conseguinte, a ausência destes anéis não exclui o diagnóstico de DW.^{6 23}

CERULOPLASMINA SÉRICA

A ceruloplasmina é uma proteína produzida maioritariamente no fígado. Esta proteína é o maior portador de cobre na corrente sanguínea e possui 6 átomos de cobre por molécula (haloceruloplasmina), mas pode estar presente no sangue como uma molécula sem ligações com o cobre (apoceruloplasmina).³

A ceruloplasmina é um reagente de fase aguda que possui um óxido nítrico, esta molécula tem propriedade oxidase, como tal, os seus níveis podem ser medidos através da sua atividade enzimática com um substrato específico. Também pode ser medida através de ensaios com anticorpos específicos. Os ensaios enzimáticos são melhores que os imunológicos, dado que os últimos sobrestimam a concentração de ceruloplasmina.³

Em indivíduos saudáveis, os níveis de ceruloplasmina sérica são muito baixos até aos 6 meses de idade, seguidamente as crianças apresentam valores mais elevados, aproximadamente 0,3-0,5 g/L, depois estes valores descem na idade adulta, para um intervalo aproximado entre 0,15 e 0,2 g/L, pelo ensaio enzimático. Os níveis séricos de ceruloplasmina não devem por si só ser utilizados para o diagnóstico definitivo da DW, uma vez que, mostram-se normais em cerca de 10% dos pacientes afetados, e apresentam-se reduzidos em cerca de 20% dos irmãos heterozigóticos portadores da DW.^{3 6}

Em pacientes com uma apresentação neurológica da DW, os valores de ceruloplasmina no soro tipicamente descem, enquanto que, em 50% dos doentes com doença hepática aguda, os valores de ceruloplasmina na corrente sanguínea podem se encontrar no limite inferior do intervalo normal.³

Existem condições em que o valor de ceruloplasmina se encontra diminuído, como nas situações em que há uma perda proteica marcada renal ou entérica, nos síndromes de mal absorção, ou em estadios severos de doença hepática de qualquer etiologia.³ A Aceruloplasminemia é uma doença autossómica recessiva diferente, causada por uma mutação no gene da ceruloplasmina, que pode ser eventualmente confundida com a DW, devido aos valores muito baixos ou ausentes dos níveis de ceruloplasmina sérica, mas neste caso, não há acumulação de cobre nos tecidos e ocorre hemossiderose.⁹

Concluindo, baixos níveis de ceruloplasmina sérica aumenta a suspeita de doença de Wilson, mas raramente este exame bioquímico é usado isoladamente.²⁷ Frequentemente, esta análise é utilizada em conjunto com outros testes como a análise da excreção urinária de cobre durante 24 horas e a visualização de anéis de K-F.²⁸ Valores de ceruloplasmina abaixo de 10 mg/dl de sangue são muito a favor do diagnóstico de DW e pouco prováveis em portadores heterozigóticos desta doença.³

COBRE LIVRE SÉRICO

Apesar da DW se desenvolver com aumento da concentração de cobre livre no organismo, uma vez que a excreção deste se encontra alterada, habitualmente o valor de cobre sérico total encontra-se reduzido em proporção com a diminuição dos níveis de ceruloplasmina na corrente sanguínea.³

O aumento ou o valor normal do nível de cobre, apesar da diminuição da ceruloplasmina na corrente sanguínea, sugere aumento da concentração de cobre não ligado à ceruloplasmina (cobre livre). Este valor pode ser calculado através da subtração da concentração total de cobre com o valor de cobre ligado à ceruloplasmina. O valor de cobre livre é um teste útil para o diagnóstico da DW, mas tem algumas limitações, pois depende da adequada elaboração dos métodos de medição da concentração de cobre sérico e da concentração de ceruloplasmina na mesma amostra, e também porque existe uma grande variabilidade nos valores.³

Na grande maioria dos pacientes não tratados, a concentração de cobre livre encontra-se superior a 200 mcg/L (os valores normais habitualmente são inferiores a 150 mcg/L), mas também poderá estar elevado nos doentes com insuficiência hepática aguda de qualquer etiologia, colestase crónica ou intoxicação por cobre. Este teste revela-se mais importante na monitorização do tratamento farmacológico da DW, onde valores inferiores a 50mcg/L podem indicar uma depleção sistémica de cobre que pode ocorrer com o tratamento prolongado.^{3 25}

EXCREÇÃO URINÁRIA DE COBRE

O teste de excreção urinária de cobre pode ser útil no diagnóstico da DW, assim como, na monitorização do tratamento.²³ Este teste reflete a quantidade de cobre livre na circulação e depende do volume de urina e da excreção total de creatinina durante 24 horas, para uma determinação precisa. Em contrapartida, este teste não pode ser efetuado nos pacientes com Insuficiência renal.³

Se a excreção urinária de cobre durante 24 horas for superior a 100 mcg, este exame permite fazer o diagnóstico de DW em pacientes sintomáticos.²⁵ Nas crianças, valores superiores a 40 mcg/24h sugerem DW quando estas são assintomáticas. Valores elevados também podem surgir em irmãos heterozigóticos assintomáticos de pacientes afetados, mas raramente excedem os valores normais.³

A interpretação dos valores da excreção de cobre pode ser difícil, devido à sobreposição destes achados com outras doenças hepáticas, tais como: Insuficiência hepática aguda de qualquer etiologia, Hepatite auto-imune, Doença hepática crónica ativa ou Colestase.³

Na população pediátrica, a excreção urinária de cobre pode ser avaliada com a administração de Penicilamina, este é um teste útil para o diagnóstico da DW quando é

comparado com um teste prévio da excreção urinária de cobre durante 24 horas sem a administração deste fármaco.⁹ Mas, não permite o diagnóstico de irmãos heterozigóticos, e não é recomendado em adultos. Neste teste para crianças, são administrados 500mg de Penicilamina oral no início e às 12 horas. É efetuada uma colheita de 24 horas de urina, na qual uma excreção de cobre superior a 1600 mcg/24h é discriminativa de DW face a outras doenças hepáticas.³

BIÓPSIA HEPÁTICA

A biópsia hepática percutânea com agulha permite medir a quantidade de cobre depositado no fígado e, embora seja uma técnica invasiva, é ainda o *gold standard* no diagnóstico da DW.⁹ Este exame é atualmente utilizado para determinar o estado do fígado e para avaliar os níveis de cobre hepáticos, nos casos em que existe ambiguidade nos parâmetros bioquímicos.^{29 30}

Valores de cobre hepático superiores a 200/250 microgramas por grama de peso seco do fígado são característicos da DW, enquanto o intervalo de valores em pacientes saudáveis se encontra entre 20 e 50 mcg/g de peso seco do fígado. A espectrometria de absorção atômica é o método preferencial, uma vez que, as colorações para o cobre, de uma amostra de biópsia hepática, não são confiáveis.⁹

O aumento da acumulação hepática de cobre é a característica encontrada na DW e este pode ser o único exame diagnóstico que realmente diferencia esta doença de outras doenças hepáticas crônicas não-colestáticas.³¹ A avaliação histoquímica com corantes especiais, como a rodamina e a orceína, deteta apenas a deposição lisossomal de cobre, revelando armazenamentos focais de cobre em menos de 10% dos pacientes.³

A precisão desta medição aumenta quando é feita uma adequada colheita de tecido hepático superior a 1cm de comprimento para um recipiente adequado. Se a amostra revelar uma quantidade de cobre inferior a 50 µg/g de peso seco, ajuda na exclusão do diagnóstico de DW, em pacientes não tratados.³

Nos estadios avançados da doença hepática, pode existir uma distribuição heterogênea do cobre no fígado, o que pode subestimar o resultado. Os elevados valores de cobre nas amostras hepáticas também podem ser encontrados em síndromes de toxicose por cobre idiopáticas. Nos distúrbios colestáticos de estadio avançado pode haver aumento da acumulação de cobre, mas este diagnóstico é facilmente distinguido da DW através dos achados clínicos.^{3 30}

A histologia hepática pode ser útil nos casos em que o diagnóstico é indeterminado e, também, para estadiar a fibrose no fígado. Nos estadios precoces, as alterações histológicas compreendem uma moderada esteatose, hepatócitos com núcleos glicogenados e necrose hepatocelular focal. Este dano progressivo do parênquima leva à fibrose e subsequente cirrose,

estadio em que se visualiza uma marcada degeneração hepatocelular, por via apoptótica. Na análise ultraestrutural, encontram-se anomalias nas mitocôndrias, como a expansão do espaço entre as cristas, resultando numa aparência cística, o que muitas vezes é considerado um sinal patognomónico. Estas alterações podem regredir com a terapia prolongada.³

NEUROIMAGIOLOGIA

A avaliação neuroimagiológica deve ser efetuada nos pacientes com manifestações neuropsiquiátricas, e também pode ser executada em pacientes assintomáticos ou naqueles que apresentem manifestações hepáticas da DW.³

É particularmente vantajoso o uso da ressonância magnética (RMN) quando se pretende distinguir causas de distúrbios extrapiramidais precoces. Comparativamente, a tomografia computadorizada (TC) é menos sensível para diagnosticar lesões precoces.^{3 32} Os sinais neuroimagiológicos encontrados na DW são vários, a imagem pode ser normal ou poderá visualizar-se em T2 da RMN uma hiperintensidade na região do tálamo, tronco cerebral e núcleo lenticulado.^{33 32} O sinal da face do panda gigante na RMN, caraterístico da DW, é visualizado numa minoria dos doentes, e consiste na hiperintensidade simétrica da substância cinzenta periaquedutal, hiperintensidade do tálamo bilateral e hipointensidade nos núcleos rubros e substância negra.^{3 34 35} A imagiologia funcional geralmente mostra hipometabolismo nos núcleos lenticulados.^{13 32}

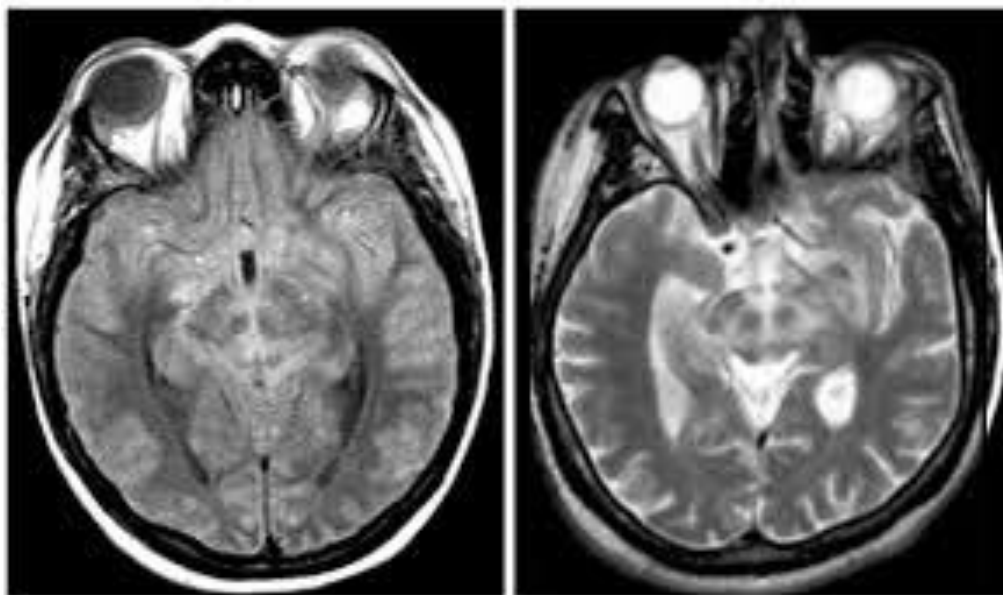


Imagem 2: Sinal da face da panda gigante na RMN³⁴

TESTE GENÉTICO

O teste genético permite confirmar o diagnóstico em pacientes com suspeita de DW e, também, fazer o screening dos irmãos assintomáticos de pacientes em que foi feito o diagnóstico prévio.^{3 36 37}

O teste consiste na detecção de uma mutação do gene ATP7B, contudo existem mais de 500 variantes da mutação conhecidas em todo o mundo, e entre estas mais de 300 foram relacionadas com a DW.^{38 39} As mutações podem ocorrer em qualquer posição do gene ATP7B, sendo as mais comuns as *missense*, embora também ocorram mutações *frameshift*, *nonsense* e *splicing*.^{40 41}

Existe uma heterogeneidade genética em pacientes com DW entre raças e regiões geográficas.^{40 39} Assim, a mutação H1069Q é a mais prevalente na Europa, enquanto a mutação R778L é mais comum no leste da Ásia.⁴⁰ Para além disso, não existe uma correlação direta entre as manifestações clínicas e as diferentes mutações, possivelmente devido à existência de variações epigenéticas que contribuem para a diversidade fenotípica da doença.⁴⁰ Evidentemente, a relação entre o genótipo e o fenótipo da DW é multifactorial e por isso, o papel do teste genético no diagnóstico de DW ainda é limitado.^{3 29}

Dada esta heterogeneidade na DW, é requerido o sequenciamento do gene, com uma taxa de detecção aproximada de 95%, mas, este sequenciamento muitas vezes revela novas mutações, por isso é difícil definir o efeito patológico.²⁹ Na população caucasiana, os testes de screening baseiam-se na mutação H1069Q, por ser a mais comum nesta raça, com cerca de 37-63% de casos diagnosticados.³

SCREENING FAMILIAR

Aos familiares em primeiro grau de pacientes com DW deve ser feito um screening com marcadores da função hepática, cobre livre sérico, ceruloplasmina sérica, excreção urinária de cobre e exame oftalmológico com lâmpada de fenda para identificação de anéis de K-F. A biópsia hepática pode ser utilizada nos casos em que as anteriores avaliações não foram diagnósticas.³

A análise genética molecular pode ser executada para detetar a mutação, mas quando as mutações não são encontradas, é aconselhado uma análise do haplótipo.^{3 38}

TRATAMENTO

Os fármacos utilizados no tratamento da doença de Wilson têm como objetivo a diminuição dos níveis corporais de cobre e a terapia de manutenção para a prevenção da recidiva. Para este efeito, podem ser utilizados quelantes do cobre, fármacos que diminuem a absorção intestinal de cobre, ou ambos.^{3 1} O melhor tratamento para a DW ainda não está definido, mas a Penicilamina é o tratamento quase sempre empregado, uma vez que até agora foram realizados poucos ensaios duplamente cegos comparativos com os outros fármacos alternativos, como o Trientine e o Zinco.^{42 43}

O transplante hepático tem a vantagem de corrigir o defeito metabólico subjacente mas, deve ser reservado como terapia alternativa em casos graves, terminais, fulminantes ou refratários à terapêutica medicamentosa.^{3 23}

DIETA

Recomenda-se a diminuição do consumo de alimentos ricos em cobre (chocolate, frutos do mar, nozes, cogumelos), principalmente no primeiro ano do tratamento farmacológico.^{3 44}

PENICILAMINA

A Penicilamina é um produto da decomposição da penicilina, possui um grupo sulfídrico, o qual atua como quelante do cobre. Este é o fármaco utilizado desde 1956 como tratamento preferencial da DW.³

Inicialmente a terapêutica deve ser efetuada com uma dose entre 250-500mg/dia, aumentando 250 mg a cada 4/7 dias, até um máximo de 1000-1500 mg/dia, dividida por 2 a 4 tomas. A dose de manutenção é habitualmente 750-1000 mg/dia, dividida por duas tomas. Os alimentos inibem a absorção deste fármaco, desta forma, é recomendada a toma 1 hora antes da refeição ou 2 horas após esta.³

Segundo vários estudos, a Penicilamina é provavelmente um dos fármacos mais eficientes no tratamento da apresentação hepática da DW, em detrimento do seu uso na apresentação neurológica desta doença.³ A melhoria dos sinais clínicos, como a icterícia e a ascite, e as funções de síntese hepática (albumina e INR), ocorrem usualmente após 2-6 meses do início da terapêutica. O incumprimento do tratamento pode levar a uma progressiva Insuficiência hepática nos primeiros 12 meses. É indicada uma adequada monitorização do tratamento, através da excreção urinária de cobre durante 24 horas e do cobre livre sérico.^{3 23}

O agravamento dos sintomas neurológicos pode ser notado em 10-50% dos pacientes, numa fase inicial do tratamento. A propensão para esta deterioração é maior com a Penicilamina, em detrimento de outros quelantes de cobre.^{3 23 45}

Os efeitos adversos precoces deste fármaco incluem febre, rash, linfadenopatias, citopenias e proteinúria. Mais tardiamente pode ocorrer nefrotoxicidade, Lupus Eritematoso Sistêmico, Síndrome Good Pasture, toxicidade da medula óssea e dermatológica, Miastenia Gravis e Polimiosite.⁴⁶ Como as citopenias e o envolvimento renal são os efeitos mais comuns, é necessário a monitorização regular destes.³

Como a Penicilamina interfere com a ação da piridoxina, é apropriada a suplementação desta durante a terapêutica. Também, a Penicilamina interage com o metabolismo do colagénio, por isso, durante os últimos meses da gravidez é necessário diminuir a dose deste fármaco.³

TRIENTINE

O Trientine foi introduzido em 1982 como uma alternativa à terapêutica com Penicilamina, mas este ainda não se encontra disponível em algumas partes do mundo. Este quelante de cobre é melhor tolerado que a Penicilamina, porque possui um menor número de efeitos secundários, tais como: a gastrite, a anemia aplásica e sideroblástica. Desta forma, o Trientine é preferencialmente utilizado nos pacientes intolerantes ao tratamento com Penicilamina ou nos doentes que apresentam sintomas neurológicos. Isto porque o agravamento da sintomatologia neurológica é menos comum com a terapêutica com Trientine, comparativamente com a Penicilamina.^{3 45}

ZINCO

O Zinco é um fármaco que interfere com a absorção gastrointestinal do cobre. O mecanismo de acção do Zinco compreende a ligação do cobre a uma proteína denominada *metalotionaína* com grande afinidade para este. Esta proteína rica em cisteína funciona como um quelante de metais endógeno, assim, inibe a entrada de cobre para a circulação portal. Este fármaco também pode promover o aumento dos níveis de *metalotionaínas* do fígado, diminuindo a toxicidade do excesso de cobre ao nível hepatocelular.^{3 18}

O Zinco apresenta uma eficácia semelhante à Penicilamina, mas com melhor tolerância, pois os efeitos secundários desta terapia são reduzidos e a deterioração neurológica é pouco comum.^{47 18} O Zinco é utilizado como tratamento de manutenção, embora já tenha sido utilizado como primeira linha em doentes assintomáticos. A dose indicada de Zinco nos adultos é 150mg/dia dividida em três doses. Nas crianças com menos de 50Kg, a dose indicada é 75mg/dia. A terapia combinada de Zinco e quelante de cobre (Penicilamina ou Trientine) tem sido defendida, mas ainda não foi rigorosamente descrita.^{3 23 18}

TETRATIOMOLIBDATO

O mecanismo de ação deste fármaco consiste na formação de um complexo entre três frações, o próprio fármaco, o cobre e as proteínas existentes no intestino. Este complexo não é absorvível pelo trato gastrointestinal, nem tóxico para o organismo. Se administrado com as refeições, inibe a captação do cobre, mas se for administrado entre as refeições, atua através da ligação ao cobre plasmático.^{3 48}

A grande utilidade do Tetratiomolibdato é a utilização deste nas apresentações neuropsiquiátricas da DW, porque tem a vantagem de não induzir um agravamento neurológico.^{49 48} Desta forma, este fármaco pode ser utilizado especialmente quando o tratamento com Penicilamina não foi tolerado pelo doente e resultou no agravamento da sintomatologia.^{3 48}

TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante de fígado nos doentes com DW é efetuado com o objetivo de corrigir os defeitos metabólicos subjacentes a esta doença e a restauração do fenótipo no que concerne à homeostasia do cobre.^{3 6} O transplante ortotópico é a terapia definitiva para os pacientes com DW.⁵⁰ O transplante pode reverter as alterações metabólicas que estão na base da doença, assim como melhorar os sintomas neurológicos e hepáticos.^{50 51}

Este procedimento poderá ser realizado nos pacientes com Insuficiência hepática aguda e na descompensação da doença hepática sem resposta à terapia farmacológica.^{16 52 53} Doentes com Insuficiência hepática aguda e que particularmente apresentam encefalopatia, frequentemente necessitam de um transplante hepático, uma vez que nestes pacientes os quelantes de cobre raramente apresentam os efeitos desejados num período de tempo útil.^{3 49}

As indicações bem estabelecidas para o transplante ortotópico de fígado são a Insuficiência hepática fulminante e a Cirrose descompensada nos doentes com DW.^{54 53} Mas, doentes com envolvimento neurológico severo intratável com a terapia medicamentosa também podem beneficiar do transplante, embora esta não seja uma indicação formal.^{50 55}

FOLLOW-UP

A monitorização dos pacientes com DW deverá ser feita regularmente em intervalos de 6 meses, para assegurar a resposta bioquímica e clínica à terapêutica.⁵⁶ Os exames laboratoriais devem incluir os níveis séricos do cobre, o cobre urinário e os parâmetros da função hepática. Assim como em outras doenças hepáticas crónicas, poderá ser realizada uma ecografia hepática para o *screening* de Carcinoma hepatocelular e a endoscopia digestiva alta para investigação de hemorragia digestiva alta consequente da hipertensão portal.⁵⁷

Os níveis baixos de cobre urinário e a pancitopenia estão relacionados com doses terapêuticas excessivas. Por outro lado, a recorrência de sintomas neurológicos ou hepáticos são indicadores de falência terapêutica.⁵⁷

DIFICULDADES NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE WILSON

O diagnóstico da DW é difícil devido às alterações neurológicas e hepáticas não serem específicas desta doença, embora a coexistência destas alterações seja sugestiva do diagnóstico, só em alguns casos ocorre este quadro clínico.⁵⁸ Os anéis de K-F estão presentes em apenas 50% dos casos de DW no momento do diagnóstico, e podem estar presentes noutras doenças como a Colestase crónica, a Cirrose biliar primária e a Cirrose idiopática.²⁹

Um nível diminuído de ceruloplasmina sérica em combinação com um nível elevado de cobre urinário são suficientes para fazer o diagnóstico de DW na maioria dos casos. A biopsia hepática é necessária para fazer o diagnóstico, antes da análise molecular, porque permite definir o *status* da doença hepática nos casos com parâmetros bioquímicos ambíguos e para avaliar os níveis de cobre hepático.²⁹

A análise molecular está actualmente disponível e existem algumas mutações mais frequentes, mas dada a forte heterogeneidade genética da DW, o varrimento do gene (por sequenciação) é necessário, alcançando uma taxa de deteção de cerca de 95%. No entanto, o sequenciamento genético, muitas vezes revela novas mutações para as quais pode ser difícil definir o efeito patogénico.²⁹

Estudos genéticos são necessários para compreender o mecanismo subjacente da DW ao nível molecular, do genótipo ao fenótipo. Estes estudos favorecem o surgimento de novos tratamentos médicos, incluindo o transplante de células-tronco e terapia genética para pacientes com DW.⁵⁹

DIFICULDADES NO TRATAMENTO

Na ausência de tratamento, o curso da DW é progressivo e leva a disfunção neurológica grave e morte precoce. E, embora não exista um consenso claro acerca do tratamento, todos os pacientes devem ser tratados e acompanhados numa unidade com experiência nesta doença. A adesão ao tratamento de manutenção é um grande desafio nos cuidados de longo prazo.^{1 21}

A Penicilamina, que é frequentemente utilizada, pode conduzir a um agravamento dos sintomas nos estadios iniciais do tratamento, e os efeitos colaterais são comuns e podem, até certo ponto ser atenuados pela co-administração de Piridoxina. Nestes casos, poder-se-ia utilizar alternativamente o Tetratiomolibdato que tem um diferente mecanismo de acção, mas apenas está disponível num centro de investigação nos EUA. Também o Trientine e o Zinco são alternativas ao uso da Penicilamina para o tratamento de manutenção.¹

Durante o tratamento da DW ocorre melhoria clínica na maioria dos pacientes. No entanto, também existem casos em que ocorre o agravamento do quadro clínico, muitas vezes de forma grave e irreversível. A razão deste fenómeno ainda não é totalmente compreendida. Uma explicação proposta é que com a terapêutica (quelantes de cobre ou fármacos que diminuem a absorção intestinal de cobre) ocorre uma rápida mobilização de cobre a partir dos tecidos, o que provoca uma elevação transitória dos níveis de cobre livre tóxico no LCR e no sangue. Ainda não existem dados sobre o que potencia a deterioração neurológica precoce do doente após iniciar a terapêutica.⁶⁰

Num estudo elaborado na Polónia, foram observados 143 doentes sintomáticos com o diagnóstico de DW. A classificação do agravamento do quadro neurológico foi baseado na *Unified Wilson's Disease Score Scale*, que pontua a ocorrência de novos sintomas neurológicos durante 6 meses, e a reversibilidade dos sintomas durante 24 meses. Neste estudo, o agravamento do quadro neurológico foi observado em 11,1% dos pacientes, e incluía apenas aqueles que apresentavam sintomas neurológicos aquando do diagnóstico. O agravamento do quadro surgiu 2,3 +/- 1,9 meses após o início do tratamento. Este quadro clínico reverteu totalmente em 53% e parcialmente em 13% dos pacientes, durante 9,2 +/- 5,2 meses.⁶⁰

Os pacientes que experimentaram um agravamento do quadro neurológico após a terapêutica eram os que apresentavam um maior défice neurológico de base, com maior prevalência de lesões no tálamo e no tronco cerebral, observadas na RMN. Este défice também é maior naqueles que usavam concomitantemente antagonistas dos receptores da dopamina. Não foram observadas diferenças na amostra de doentes no que diz respeito à

duração da terapêutica, ao tipo de fármacos usados (Penicilamina ou Zinco), tipo de manifestações neurológicas e parâmetros de função hepática.⁶⁰

Desta forma conclui-se que, neste estudo, a deterioração neurológica ocorreu exclusivamente nos doentes com sintomas e sinais neurológicos existentes antes do início do tratamento, e este agravamento era maioritariamente reversível, sem que o tipo de tratamento (Penicilamina ou Zinco) tivesse influência no desenvolvimento das manifestações.⁶⁰

PROGNÓSTICO

Os pacientes com doença de Wilson têm um prognóstico geralmente favorável, quando a abordagem terapêutica consegue prevenir ou reverter a maioria dos sinais e sintomas clínicos.⁹ Isto é, os quelantes do cobre ou o transplante do fígado, conseguem prolongar a sobrevivência.^{3 49}

Nos pacientes em que não são efetuadas as medidas terapêuticas, a doença é invariavelmente fatal. Sendo que, a maioria destes doentes morre devido a doença hepática ou às complicações da doença neurológica progressiva. E, nos pacientes que descontinuem o tratamento, existe um elevado risco de Insuficiência hepática fulminante. Assim, o tratamento é para a vida e não deve ser descontinuado, a menos que seja realizado um transplante hepático.³

CONCLUSÃO

O diagnóstico da doença de Wilson exige uma elevada suspeita uma vez que se trata de uma doença rara e os sinais e sintomas que fazem parte do quadro clínico são muito heterogêneos e não são específicos. Assim, erros no diagnóstico são comuns, resultando na falta de tratamento oportuno de muitos doentes. Portanto, uma abordagem adequada implica a detecção precoce da doença, infelizmente não existe um procedimento de diagnóstico precoce eficaz.

A avaliação diagnóstica deve incluir uma cuidadosa anamnese, um exame físico abrangendo o exame oftalmológico e os exames laboratoriais, como testes da função hepática, ceruloplasmina sérica, excreção urinária de cobre durante 24h, biópsia do fígado e testes genéticos. Embora a biópsia seja o *gold standard* do diagnóstico da DW, com o avanço da investigação na genética médica, o teste genético cada vez mais tem um papel importante nos doentes afetados e nos seus familiares, assim como em indivíduos com doença hepática ou neuropsiquiátrica inexplicável.

Não existe um consenso claro acerca do tratamento da DW. Os quelantes de cobre são a primeira linha, sendo a Penicilamina provavelmente o fármaco mais eficiente no tratamento das apresentações hepáticas da DW, mas, numa fase inicial do tratamento com Penicilamina pode ocorrer um agravamento dos sintomas neurológicos. As alternativas existentes, como por exemplo o Trientine, apresenta de forma semelhante bastantes efeitos colaterais; o Zinco, com um mecanismo de acção diferente, tem melhor tolerância mas ainda só é usado como terapia de manutenção; o Tetratiomolibdato poderá no futuro ser uma opção no tratamento dos pacientes com apresentação neuropsiquiátrica em que a Penicilamina não foi bem tolerada. O transplante hepático pode ser utilizado como ultima linha do tratamento, mas não esquecendo as complicações inerentes a esta abordagem.

As células estaminais pluripotentes induzidas (IPSC) têm sido alvo de investigação para o tratamento da DW, funcionando como células de substituição funcional para os hepatócitos lesados. Além disso, as células estaminais embrionárias humanas e as células estaminais do fígado fetal têm potencial para o tratamento da DW.⁶¹

Em suma, técnicas de diagnóstico mais sensíveis e específicas para a DW e tratamentos com menos riscos para o paciente são necessárias no futuro para uma recuperação completa e com possibilidade de um melhor prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine: Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*. 19th ed. Mc Graw Hill Education; 2016.
2. Ferro J, Pimentel J. *Neurologia*. 2^a ed. Iidel; 2013.
3. Patil M, Sheth KA, Krishnamurthy AC, Devarbhavi H. A review and current perspective on wilson disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(4):321-336. doi:10.1016/j.jceh.2013.06.002.
4. Schaefer M, Schellenberg M, Merle U, Weiss KH, Stremmel W. Wilson protein expression, copper excretion and sweat production in sweat glands of Wilson disease patients and controls. *BMC Gastroenterol*. 2008;8:29. doi:10.1186/1471-230X-8-29.
5. Seessle J, Gohdes A, Gotthardt DN, et al. Alterations of lipid metabolism in Wilson disease. *Lipids Health Dis*. 2011;10(1):83. doi:10.1186/1476-511X-10-83.
6. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine: Genetic, Metabolic and Infiltrative Diseases Affecting the Liver*. 19th ed. Mc Graw Hill Education; 2016.
7. G S, R P, PS C. Haemolytic anaemia as first manifestation of Wilson's disease: a report of two cases. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(10):55-57.
8. Wooton-Kee C, Jain A, Wagner M, et al. Elevated copper impairs hepatic nuclear receptor function in Wilson's disease. *J Clin Invest*. 2015.
9. Kaler SG. Inborn errors of copper metabolism. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1745-1754. doi:10.1016/B978-0-444-59565-2.00045-9.
10. Weiss KH, Wurz J, Gotthardt D, Merle U, Stremmel W, Füllekrug J. Localization of the Wilson disease protein in murine intestine. *J Anat*. 2008;213(3):232-240. doi:10.1111/j.1469-7580.2008.00954.x.
11. Wu F, Wang J, Pu C, Qiao L, Jiang C. Wilson's Disease: A Comprehensive Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2015.
12. Kalita J, Kumar V MU. A Study on Apoptosis and Anti-apoptotic Status in Wilson Disease. *Mol Neurobiol*. 2015.
13. Bonnot O, Klünemann HH, Sedel F, Tordjman S, Cohen D, Walterfang M. Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):65. doi:10.1186/1750-1172-9-65.
14. Katano Y, Hayashi K, Hattori A, et al. Biochemical staging of the chronic hepatic lesions of Wilson disease. *Nagoya J Med Sci*. 2014;76(1-2):139-148. <https://drive.google.com/file/d/0B15u0E449PviSmxfSIJRmw2bVk/view>.
15. Church S, Begley P, Kureishy N, et al. Deficient copper concentrations in dried-defatted

- hepatic tissue from ob/ob mice: A potential model for study of defective copper regulation in metabolic liver disease. *Biochem Biophys Res Commu.* 2015.
16. Tian Y, Gong G-Z, Yang X, Peng F. Diagnosis and management of fulminant Wilson's disease: a single center's experience. *World J Pediatr.* 2016;12(2):209-214. doi:10.1007/s12519-015-0026-2.
 17. Bayram AK, et al. Neurological features and management of Wilson disease in children: an evaluation of 12 cases. *Turk Pediatr.* 2016:15-21.
 18. Lorincz M. Recognition and Treatment of Neurologic Wilson's Disease. *Semin Neurol.* 2012:538-543.
 19. Langille M. Chorea in Children. *Medscape.* 2015.
 20. Stock A-K, Reuner U, Gohil K, Beste C. Effects of copper toxicity on response inhibition processes: a study in Wilson's disease. *Arch Toxicol.* 2015. doi:10.1007/s00204-015-1609-3.
 21. Zimbrea PC SM. The spectrum of psychiatric symptoms in Wilson's disease: treatment and prognostic considerations. *Am J Psychiatry.* 172(11):1068-1072.
 22. Woori M, Yon g MA. Wilson Disease Misdiagnosed as Bipolar Disorder. *J Korean Neuropsychiatr Assoc.* 2016.
 23. Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson Disease: Pathogenesis and Clinical Considerations in Diagnosis and Treatment. *Semin Liver Dis.* 2011:245-259.
 24. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Linkage Disequilibrium and Haplotype Analysis of the ATP7B Gene. *NIH Public Access.* 2013;14(1):103-113. doi:10.1016/S1474-4422(14)70190-5.Wilson.
 25. Brewer GJ. *A Clinician's Guide to Recognition, Diagnosis, and Management.*; 2001.
 26. Karwowska K, Skrzypek J, Chabik G, Członkowska A, Zaborowska M WS. Wilson's disease - a case report. *Pol Merkur Lek.* 2016;40(235):28-31.
 27. Kelly D, Crotty G, O'Mullane J, Stapleton M, Sweeney B OS. The Clinical Utility of a Low Serum Ceruloplasmin Measurement in the Diagnosis of Wilson Disease. *Ir Med J.* 2016;109(1):341-343.
 28. Merle U, Weiss KH, Eisenbach C, Tuma S, Ferenci P, Stremmel W. Truncating mutations in the Wilson disease gene ATP7B are associated with very low serum ceruloplasmin oxidase activity and an early onset of Wilson disease. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:8. doi:10.1186/1471-230X-10-8.
 29. Zarrilli F, Elce A, Scorza M, Giordano S, Amato F, Castaldo G. An update on laboratory diagnosis of liver inherited diseases. *Biomed Res Int.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/697940.
 30. Gray L, Peng F, Molloy S, et al. Urinary Copper Elevation in a Mouse Model of Wilson's Disease Is a Regulated Process to Specifically Decrease the Hepatic Copper Load. *PLoS*

- One. 2012.
31. Yang X, Tang X, Zhang Y, et al. Prospective Evaluation of the Diagnostic Accuracy of Hepatic Copper Content, as Determined Using the Entire Core of a Liver Biopsy Sample. 2015;1-11. doi:10.1002/hep.27932.
 32. Jinjing Y, Xiaohu L, Renmin Y, et al. Susceptibility-Weighted Imaging Manifestations in the Brain of Wilson's Disease Patients. *Published*. 2015.
 33. Vargas O et al. MR imaging features of liver involvement by Wilson disease in adult patients. *Radiol Med*. 2016.
 34. Jigar P, Preetesh A. Wilson's disease: "face of giant panda" and "trident" signs together. *Oxf Med Case Reports*. 2014.
 35. Rodriguez-Quiroga SA, Rosales J, Arakaki T, et al. Timely diagnosis of Wilson's disease using whole exome sequencing. *Park Relat Disord*. 2015;21(11):1375-1377. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.031.
 36. Seo Kee J. Diagnosis of Wilson Disease in Young Children: Molecular. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2012;15(4):197-209.
 37. Zong YN KX. Analysis and application of ATP7B gene mutations in 35 patients with hepatolenticular degeneration. *Genet Mol Res*. 2015.
 38. Gupta A. Low-density oligonucleotide microarrays - A major step in Wilson's disease diagnosis. *Indian J Med Res*. 2015.
 39. Ljubić H, Al E. ATP7B Gene Mutations in Croatian Patients with Wilson Disease. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016.
 40. Kucinskas L., Jeroch J., Vitkauskienė A., Sakalauskas R., Petrenkienė V., Kucinskas V., Naginiene R., Schmidt H. KL. High frequency of the c.3207C>A (p.H1069Q) mutation in ATP7B gene of Lithuanian patients with hepatic presentation of Wilson's disease. *World J Gastroenterol*. 2008.
 41. Zhu M, Dong Y, Ni W, Wu Z-Y. Defective roles of ATP7B missense mutations in cellular copper tolerance and copper excretion. *Mol Cell Neurosci*. 2015;67:31-36. doi:10.1016/j.mcn.2015.05.005.
 42. Walshe JM. Penicillamine Neurotoxicity: An Hypothesis. *ISRN Neurol*. 2011;2011:1-4. doi:10.5402/2011/464572.
 43. Li WJ, Chen C, You ZF, Yang RM1 WX. Current Drug Managements of Wilson's Disease: From West to East. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(4):322-325.
 44. Siaj R, Sauer V, Stöppeler S, et al. Dietary copper triggers onset of fulminant hepatitis in the Long-Evans cinnamon rat model. *World J Gastroenterol*. 2012.
 45. Keller D. D-Penicillamine, Trientine Only Somewhat Effective in Wilson's Disease. *Medscape Med News*. 2011.
 46. Seessle J, Nils D, Vargas O et al. Concomitant immune-related events in Wilson

- disease: implications for monitoring chelator therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2015;39(1):125-130.
47. Abuduxikuer K, Wang JS. Zinc mono-therapy in pre-symptomatic chinese children with Wilson Disease: A single center, retrospective study. *PLoS One.* 2014;9(1). doi:10.1371/journal.pone.0086168.
48. Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson Disease With Ammonium Tetrathiomolybdate. *Arch Neurol.* 2003;60(3):379. doi:10.1001/archneur.60.3.379.
49. Kaler SG, Lutsenko S, Schilsky ML, Thiele DJ, Huster D. Human disorders of copper metabolism. In: *Recent Advances and Main Challenges.* ; 2013.
50. Sutariya VK, Tank AH, Modi PR. of Kidney Diseases and Transplantation Case Report Orthotopic Liver Transplantation for Intractable Neurological Manifestations of Wilson ' s Disease. 2015;26(3):556-559.
51. Golovanova E, Novruzbekov M, Bilinderli T. Successful Orthotopic Liver Transplantation in a patient with Hepatolenticular Disease and Fulminant hepatic Failure. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2015;(7):63-68.
52. Roberts E, Schilsky M. *A Practice Guideline on Wilson Disease: Diagnosis and Treatment.*; 2003.
53. Masaru H. Management for acute liver failure of Wilson disease: Indication for liver transplantation. *Hepatol Res.* 2016.
54. Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(11):1711-1714.
55. Yagci MA, Tardu A, Karagul S, Ertugrul I, Ince V, Kirmizi S, Unal B, Isik B, Kayaalp C YS. Influence of Liver Transplantation on Neuropsychiatric Manifestations of Wilson Disease. *Transpl Proc.* 2015;47(5):1469-1473.
56. Cope-Yokoyama S, Finegold MJ, Sturniolo GC, et al. Wilson disease: Histopathological correlations with treatment on follow-up liver biopsies. *World J Gastroenterol.* 2010;16(12):1487-1494. doi:10.3748/wjg.v16.i12.1487.
57. Fomby P, Cherlin AJ. NIH Public Access. *NIH Public access.* 2011;72(2):181-204. doi:10.1038/nature13314.A.
58. Lin L, Wang D, Ding N ZC. Hepatic Manifestations in Wilson's Disease: Report of 110 Cases. *Hepatogastroenterology.* 2015;62(139):657-660.
59. Chen C, Shen B, Xiao J-J, Wu R, Duff Canning SJ, Wang X-P. Currently Clinical Views on Genetics of Wilson's Disease. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(13):1826-1830. doi:10.4103/0366-6999.159361.
60. Litwin T, Dzieżyc K, Karliński M, Chabik G, Czepiel W, Członkowska A. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease. *J Neurol Sci.* 2015;355(1-2):162-167. doi:10.1016/j.jns.2015.06.010.

61. Mcneilly AD, Macfarlane DP, Flaherty EO, et al. Long-term metabolic correction of Wilson's disease in a murine model by gene therapy. *J Hepatol.* 2010;52(5):705-711.